

第24回「バイオテクノロジー産業化のための技術シーズ公開会」 創薬、高分子材料、バイオマス、医療機器、ライフサイエンス技術

公開技術シーズ（順不同） -

1. 「新規有機溶媒耐性酵素の開発」

大阪府立大学大学院 工学研究科 教授 荻野 博康

【発表内容の概要】

有機溶媒存在下で高い活性と安定性を有する有機溶媒耐性酵素を開発している。有機溶媒耐性酵素は、水溶液中だけでなく有機溶媒が存在する反応系においても高い活性と安定性を有し、水溶媒系、有機溶媒系、有機溶媒を含む水溶媒系、基質濃度が高く基質自体が溶媒となっている反応系、および無溶媒系での反応に用いることができる。

【従来技術との比較】

有機合成によるファインケミカルの製造では多くの副生成物を生じ、環境負荷が高い。酵素は基質特異性が高く、温和な反応条件で触媒機能を発揮するため、触媒として酵素を用いることにより、省資源・省エネルギーかつ環境調和型の化学プロセスの構築が可能となる。

【本技術の特徴】

有機溶媒耐性酵素は固定化などの安定化処理を施さなくても有機溶媒存在下で高い活性と安定性を有している。有機溶媒存在下の酵素反応は、1)難水溶性基質の溶解度が向上し、反応速度が向上する、2)加水分解酵素では逆反応の合成反応を触媒できる、3)微生物汚染を低減できるなどの特徴を有している。

【想定される用途】

例えば、有機溶媒耐性リパーゼや有機溶媒耐性プロテアーゼを用いることにより、合成甘味料、ポリアミノ酸、高付加価値食品用油、バイオディーゼル、エステル系香料、医薬中間体などを合成するサスティナブルバイオプロセスの構築が可能となる。

2. 「モデルマウスを利用した治療薬スクリーニング」

京都産業大学 総合生命科学部 動物生命医科学科 教授 加藤 啓子

【発表内容の概要】

新規脳内シグナル系に照準を合わせた、「てんかんや躁うつ病」及び、「うつ病、不安障害、ホルモン恒常性障害（成長阻害と性行動不全）」治療薬のスクリーニング系を紹介する。

【従来技術または競合技術との比較】

難治てんかんの最終評価系モデルマウス脳から発見した、てんかん原因分子を基に作製したうつ病、不安障害モデルマウスは、我々のみ保有する。てんかんとうつ病を対称的に比較検討することができる他にはないモデル系である。

【本技術の特徴】

てんかん・躁うつ病モデルマウスとうつ病・不安障害モデルマウスは、脳内シグナル系のON OFF

が対称的に作用することで疾患を誘導する新規のモデル系であることから、これまでにない治療薬開発を実現する。

【想定される用途】

躁うつ病、うつ病、不安障害、睡眠障害、性行動不全、成長阻害の治療薬の開発、予防的効果を示す食品開発、バイオマーカーの開発。

3. 「低温適応性を有する新規セルロース分解酵素」

大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科 准教授 上田 光宏

【発表内容の概要】

バイオエタノール生産にはセルロースなどの再生可能な植物バイオマス为原料に考えられているが、木質バイオマスの分解能に優れたセルラーゼが存在しないのが現状である。ミミズ由来のセルラーゼは酸性条件下で可溶性だけでなく、不溶性の基質に対して高い活性を示す。しかも本酵素は低温適応性を有することから低温条件下での糖化・発酵が可能である。

【従来技術との比較】

従来植物バイオマスは、カビ由来の酵素（最適温度 60-70℃）等を用いて高温条件下で糖化する方法がとられてきた。ミミズ由来の新規セルラーゼは従来のカビ由来酵素より低温側に最適温度（40℃）を持ち、10℃でも最適温度の40%以上の活性を保持している低温適応酵素である。

【本技術の特徴】

低温側（20-30℃）ではカビの酵素より比活性（units/mg protein）が3~30倍高い、この酵素の特徴を生かして低温糖化・低温発酵法を用いることにより低炭素社会構築に向けたエネルギー生産（低コスト・低CO₂ガス排出量）を行うことが可能である。

【想定される用途】

バイオエタノール生産、食品工業用酵素、医薬品（消化酵素剤）

4. 「どんな物質でも誘導剤にできる抗体可変領域を用いた遺伝子発現調節システム」

神戸大学 自然科学系先端融合研究環 遺伝子実験センター 講師 乾 秀之

【発表内容の概要】

抗原（誘導物質）との結合に重要な抗体重鎖及び軽鎖可変領域が抗原存在下で強く会合する特性を利用して、人工的な転写因子を創製した。抗体が取得できる物質であればどんな物質でも誘導物質として遺伝子発現調節システムを構築できる。

【従来技術または競合技術との比較】

既存の遺伝子発現調節システムは、生物が本来持っている遺伝子発現制御系を利用して開発されたものである。即ち、誘導物質は受容体が存在するものに制約され、我々が自由に誘導物質を設定することはできない。

【本技術の特徴】

- ・あらゆる物質（タンパク質、有機化学物質、無機化学物質等）を誘導物質として設定可能
- ・遺伝子発現の促進・抑制の選択可能、誘導（抑制）遺伝子を自由に設定可能

【想定される用途】

- ・バイオレメディエーション分野で問題となる微生物による二次汚染の回避
- ・疾病のマーカータンパク質の増減に応じて治療遺伝子の発現を制御する遺伝子治療ベクターへの応用
- ・生体における化学物質やタンパク質の局在モニター

5. 「生体内ポリアミン検出用検査薬の開発」

京都府立大学大学院 生命環境科学研究科 教授 椿 一典

【発表内容の概略】

生体内ポリアミンであるスペルミジン、スペルミンに選択的に呈色応答する機能性分子を開発した。本試薬は50倍程度の他のアミン類が存在しても、スペルミジン、スペルミンの定量が可能である。

【従来技術または競合技術との比較】

尿中代謝物である、ジアセチルスペルミジンは既に腫瘍マーカーとして実用化されている。しかしながら血液中、組織中のスペルミジンの測定方法は蛍光色素化の後、HPLCで分析する煩雑な方法が一般的である。

【本技術の特徴】

本試薬は混ぜるだけで定量できる事を目指しており、他の手法に比べて簡便である点が特徴である。

【想定される用途】

動植物に広く分布し、作用が弱く多岐にわたるポリアミン類の研究用のツールとしての用途と、ガン関連では、血液検査に組み込み、明らかに高値の検体を見つけ出すことや、手術中の迅速診断等にも応用可能と考えている。

6. 「新規病原因子産生抑制剤の開発と応用」

京都府立大学大学院 生命環境科学研究科 准教授 宮崎 孔志

【発表内容の概略】

病原菌を殺菌するのではなく、あらゆる病原菌の毒素をはじめとする病原因子の産生だけを劇的に抑制する薬剤を発見した。

【従来技術または競合技術との比較】

これまでの同様の発明は特定の病原菌にしか作用せず、実用性に乏しかった。今回の発明は、すべての病原菌に作用するため実用性が高まった。また、病原因子の産生だけを抑制し、病原菌を殺菌することがないため、耐性菌が出現しにくい手法である。

【本技術の特徴】

- (1) あらゆる病原菌の病原因子産生を抑制できる。
- (2) 殺菌しないので耐性菌が出現しにくい。また、常在菌を排除することがない。
- (3) 用途が広く、様々な応用展開が期待される。

【想定される用途】

虫歯・歯周病予防薬、化膿予防軟膏、絆創膏の化膿予防剤、ニキビ予防薬、感染症予防薬・治療薬、多剤耐性菌治療薬、農薬、畜産動物の感染症予防薬・治療薬など。

7. 「パーキンソン病様症状を呈するモデルマウスの作製」

大阪大学大学院 生命機能研究科・医学系研究科 教授 岩井 一宏

【発表内容の概略】

神経変性疾患との関係が示唆されている鉄の代謝調節因子であるIRP2を神経細胞特異的に発現するTgマウスを、パーキンソン病の原因遺伝子の一つである遺伝子ParkinのKOマウスと交配し、パーキンソン病様症状を早期に発症するマウスを作製した。

様々な疎水性ナノ材料の表面をらせん構造性多糖によって精密に被覆（ラッピング）する技術を開発した。化学修飾多糖を利用することにより、水溶性だけでなく、欲しい機能を様々なナノ材料の表面に簡便に付与することが可能である。

【従来技術または競合技術との比較】

多糖は天然に豊富に存在するバイオマス資源であり、その有効利用法の開拓が待望されている。多糖をファインでクリーンなナノマテリアルとして有効活用するための独自のアプローチを提唱できる。

【本技術の特徴】

多糖は他の生体高分子、合成高分子にはない特有の柔軟性を有する。従来の分子プログラムを利用するボトムアップ技術とは異なり、1種類の多糖から多様な構造・機能を持つナノ構造体を簡便かつ確実に創出できる。

【想定される用途】

天然多糖に由来した生体適合性を様々なナノ材料表面に付与できる。ナノ材料だけでなくバイオマテリアルとして幅広い用途に応用できる。

10. 「環境ストレス下でも翻訳される mRNA の 5' UTR を活用した導入遺伝子発現系」

奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科

細胞生物学専攻 助教 加藤 晃

【発表内容の概要】

環境ストレスに曝された植物では、多くの mRNA からの翻訳が抑制されるが、一部 mRNA からの翻訳は維持される。この翻訳制御を規定する 5' 非翻訳領域（5' UTR）内の重要領域を世界で初めて明らかとした。また、この知見を活用して「環境ストレスの影響を考慮した導入遺伝子発現系」を確立した。

【従来技術又は競合技術との比較】

植物へ導入した有用遺伝子の発現も環境ストレス下では翻訳レベルで抑制されてしまい、その能力を最大限発揮できていない。今回開発した「環境ストレスの影響を考慮した導入遺伝子発現系」は、この問題を解決し、導入した有用遺伝子を安定に高発現させることが期待できる。

【公開シーズの特徴又は公開技術の応用】

植物培養細胞では培養後期において、栄養飢餓、低酸素といったストレスにより翻訳が抑制される。今回開発した発現系は、培養後期（高密度培養時）にも目的タンパク質を安定に発現できる系として期待できる。また、同じ真核生物である酵母、カビ等を用いた有用タンパク質生産においても同様の発現系が開発可能である。

11. 「バイオベースポリアミド」

産業技術総合研究所 ユビキタスエネルギー研究部門

バイオベースポリマー研究グループ グループ長 中山 敦好

【発表内容の概要】

ポリアミド 4 は糖から得られるグルタミン酸を原料に合成されるバイオベースナイロンである。このナイロンは高い融点（265℃）と高強度（100MPa）を有しており、一方で生分解性を示すユニークな材料である。

【従来技術または競合技術との比較】

バイオマス由来プラスチックとしてはポリ乳酸などの脂肪族ポリエステル系が知られており、汎用用途向けであるが、本樹脂はエンジニアリングプラスチックの範疇に属する。生分解性プラとして

は、実用的な生分解性を示す PBSA と同程度の速い生分解性を示す。

【本技術の特徴】

本技術はバイオマスからのバイオモノマー合成とバイオモノマーからのポリマー合成とからなるが、バイオモノマーは NMP や NVP といった重要化学品の原料ともなる。また、本材料を石油から合成したとしても、260 度以上というきわめて高い融点を持つオンリーワンの生分解性材料といえる。共重合等により融点や生分解性は制御することができる。

【想定される用途】

バイオマスを原料としたエンジニアリングプラスチックとして、各種高性能プラスチック分野での代替や、高強度、耐熱性を求められる分野での生分解性プラスチックとしての用途。

12. 「2 つの農水産薬新規シード化合物

新規ミズカビ病予防剤及び農薬等として有望なイソブレン非メバロン酸合成経路の阻害剤」

立命館大学 薬学部 薬学科 教授 今村 信孝

【発表内容の概要】

放線菌培養物から抗ミズカビ物質として新規化合物オリダマイシンを、また、枯草菌培養物からイソブレン非メバロン酸 (MEP) 経路阻害剤としてマクロシンを見出した。これらは農水産薬として有効利用可能なシード化合物と考えられる。

【従来技術または競合技術との比較】

市販の抗ミズカビ予防薬は水棲微小生物への毒性が高く、魚卵処理後に大量の水で希釈する必要があるが、オリダマイシンの水棲微小生物への毒性は低い。一方、マクロシンは 7 つの酵素からなる MEP 経路の酵素 lspG の初の阻害剤である。

【本技術の特徴】

オリダマイシンは選択的で強力な抗ミズカビ剤であり、環境水棲微小生物への影響が少なく、微生物産物なので環境蓄積性もない。マクロシンが阻害する MEP 経路は、多くの細菌、植物葉緑体などに含まれるが、ヒトにはないので無害である。

【想定される用途】

オリダマイシンは環境負荷の低い抗ミズカビ予防・治療薬としての用途に、また、マクロシンおよび類縁体は、MEP 経路中の酵素 lspG 阻害剤として、生化学試薬、除草剤などの農薬、さらには抗菌・マラリヤ薬など医薬の用途に応用できる。